УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

А.С. Сверстюк
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001

МОДЕЛЬ ІМУНОСЕНСОРА З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИЦЕВИХ РІВНЯНЬ НА ГЕКСАГОНАЛЬНІЙ РЕШІТЦІ

A.S. Sverstiuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine
12, Ruska St., Ternopil, 46001

MODEL OF IMMUNOSENSOR USING DIFFERENCE EQUATIONS ON THE HEXAGONAL LATTICE

У роботі запропоновано модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі різницевих рівнянь на гексагональній решітці. Уведено клас решітчастих різницевих рівнянь із затримками в часі для моделювання взаємодії антигенів-антитіл усередині імунопікселів. Побудова моделі ґрунтується на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використовується апарат різницевих диференціальних рівнянь на гексагональній решітці.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, різницеві диференціальні рівняння, диференціальні рівняння із запізненням

The model of the immunosensor, which is based on the system of difference equations on a hexagonal lattice, is proposed in the paper. A class of solvable differential equations with time delay was introduced for modeling the interaction of antigen-antibodies within immunopicles. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens. To describe the discrete spaces in the space of the colonies localized in the corresponding pixels, the apparatus of difference differential equations on a hexagonal lattice is used.

Keywords: biosensor, immunosensor, difference differential equations, differential equations with delay

Вступ

Стрімкий розвиток науки і техніки потребує появи нових методів детекції. Тому в науці та промисловості зростає інтерес до біосенсорів. Біосенсори є альтернативою до загальновикористовуваних методів вимірювання, які характеризуються поганою вибірковістю, високою вартістю, поганою стійкістю, низьким відгуком і переважно можуть використовуватися лише висококодосвідченим персоналом. Біосенсори – це нова генерація сенсорів, що використовує у своїй конструкції біологічні матеріали, які надають високу вибірковість, селективність, точність, дають змогу здійснювати швидкі і прості вимірювання [1]. Біосенсори характеризуються високою ефективністю і широко використовуються у харчовій промисловості [2], при захисті навколишнього середовища [3], в оборонній промисловості [4], але найчастіше використовуються у медицині [5-7] як інструмент для постановки діагнозів. У цілому сімейство біосенсорів ділиться на дві частини. Перша пов’язана з рівнем рецептора до біологічного матеріалу, який використовується в його будові. Як рецептори можуть бути ензим, протеїн, порферін, антиген або антитіло. Друга частина біосенсорів обмежена до шару провідника, де біологічний ефект перетворюється на вимірювальний сигнал, який може бути електрохімічним, імпедансним, амперметричним, оптичним та ін.

Постановка проблеми

Математична модель імуносенсора повинна враховувати просторово-часові властивості пристрою, в якому використовується детектор. Відносно просторової організації досліджувана модель повинна ґрунтуватися на певній дискретній

структурі, яка буде враховувати взаємодію пікселів імуносенсора. З точки зору часових змін, модель повинна описувати процеси, відомі як популяційна динаміка. Саме тому поставлено проблему розробки математичної моделі імуносенсора, яка б враховувала цілий ряд біологічних припущень щодо основних компонент пристрою – колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Останнім часом велика увага дослідників привернута питанням розробки та використання сенсорів і біосенсорів [1-7]. У роботі [5] наведено ґрунтовний огляд теоретичних основ проектування біосенсорів. Прикладні аспекти використання імуносенсорів обговорюються у [8].

Важливе значення у функціонуванні біосенсорів має фізичне явище флуорисценції, про що йде мова в [3, 4, 9]. У роботі [12] сформульовано основні задачі, пов'язані з дослідженням стійкості в біосенсорах. У роботах [1, 11] йдеться про проектування сенсорів, в основу роботи яких покладено перебіг хімічних реакцій. У роботі [11] для такого роду сенсорів було запропоновано математичне моделювання у класі решітчастих диференціальних рівнянь. У даній роботі такий підхід буде використано для імуносенсорів.

У [13] викладено основні результати щодо використання рівнянь популяційної динаміки. У роботі [10] розроблено і досліджується спрощена модель імунної системи за допомогою диференціальних рівнянь із запізненням, що буде використана в даній роботі.

Мета дослідження

Запропонувати модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі різницевих рівнянь на гексагональній решітці.

1. Структура імуносенсорів та їх характеристики

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи імобілізований біологічний елемент, наприклад, антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, які досліджуються. В імунсорі (імуносенсорі) відбувається реакція, яка ґрунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називаються імуноглобулінами тому, що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони використовують властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла можуть використовуватися у шарі рецептора в біосенсорах. Зменшення властивостей, які пов'язані з антитілами під час процесу імубілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування) [8].

Молекули, які пов'язані з детекцією, забезпечують зв'язування антитіл з антигенами, утворюючи складні конструкції. При цьому між антигенами і анти-тілами утворюються дуже сильні зв'язки з константою зв'язування $Ka = 10^{-12} - 10^{-14}$ [9].

2. Решітчасті диференціальні рівняння

Решітчасті диференціальні рівняння ефективно використовуються в багатьох прикладних науках, таких як хімічні реакції, обробка зображень, матеріалознавство і біологія [14].

У моделях решітчастих диференціальних рівнянь просторова структура має дискретний характер. Решітчаста динаміка широко використана в задачах [14-16], оскільки середовища, у яких популяційні види живуть, можуть бути дискретними, а не неперервними.

3. Решітчаста модель взаємодії антиген-антитіло для гексагонального масиву імунопікселів

Для решітчастої моделі взаємодії антиген-антитіло для гексагонального масиву імунопікселів використано математичний опис за допомогою нелінійних різницевих рівнянь із запізненням.

Розглянемо модель імуносенсора на основі гексагональної решітки. При цьому для нумерації імунопікселів (i, j, k), $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$ використовується кубічна система координат [17].

Нехай $V_{i,j,k}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j,k}(t)$ – концентрація антитіл в імунопікселі (i, j, k); $i, j, k = \overline{-N, N}$, $i + j + k = 0$.

Модель ґрунтується на біологічних припущеннях для довільного імунопікселя (i, j, k).

Антигени детектуються, зв'язуються і, нарешті, нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.

Припускається, що коли колонії антитіл відсутні, колонії антигенів регулюються логістичним рівнянням із затримкою:

$$V_{i,j,k}(n+1) = (1 + \beta - \delta_\upsilon V_{i,j,k}(n - \tau))V_{i,j,k}(n), \quad (1)$$

де β і δ_υ – додатні числа, а $r \geq 0$ означає затримку негативного відгуку колоній антигенів.

1. Вводиться константа народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісної швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів намагається досягнути деякої межі насичення зі швидкістю $\delta_\upsilon > 0$.
4. Розглядаємо деяку дифузію антигенів з шести сусідніх пікселів $(i+1, j, k-1)$, $(i+1, j-1, k)$, $(i, j-1, k+1)$, $(i-1, j, k+1)$, $(i-1, j+1, k)$, $(i, j+1, k-1)$, (рис. 1) зі швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ є відстанню між пікселями.
5. Введемо деяку постійну смертності антитіл $\mu_f > 0$.
6. У результаті імунної відповіді щільність антитіл збільшується з імовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.
7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.
8. Імунна відповідь відбувається з деякою постійною затримкою у часі $\tau > 0$.

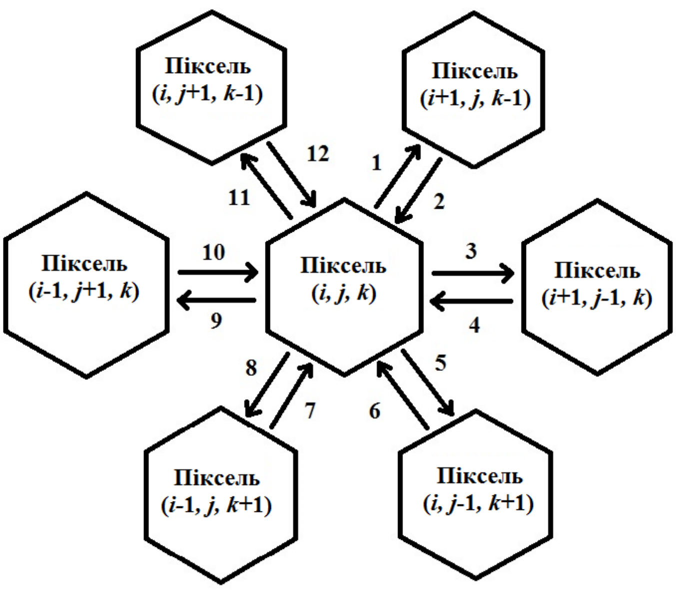


Рис. 1. Гексагональна решітка, яка пов'язує шість сусідніх пікселів у моделі імунопікселя з використанням кубічних координат

Таким чином,

$$1, 3, 5, 8, 9, 11 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i,j,k}(t)\right); 2 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i+1,j,k-1}(t)\right); 4 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i+1,j-1,k}(t)\right);$$

$$6 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i,j-1,k+1}(t)\right); 7 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i-1,j,k+1}(t)\right); 10 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i-1,j+1,k}(t)\right); 12 - \left(\frac{D}{\Delta^2}\nu_{i,j+1,k-1}(t)\right).$$

На основі вищенаведеної інформації запишемо математичну модель взаємодії антиген-антитіло із запізненням для гексагонального масиву імунопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [11-13] і використовує просторовий оператор $\hat{S}$, запропонований у [17] (додаткова інформація с. 10).

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j,k}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j,k}(t-\tau)) - \delta_\upsilon V_{i,j,k}(t-\tau)V_{i,j,k}(t) + \hat{S}\{V_{i,j,k}\} \\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(t-\tau) - \delta_f F_{i,j,k}(t)F_{i,j,k}(t))F_{i,j,k}(t) \end{aligned} \quad . \tag{2}$$

Математична модель (2) задана початковими функціями (3):

$$\begin{aligned} &V_{i,j,k}(t) = V^0_{i,j,k}(t) \ge 0, \quad F_{i,j,k}(t) = F^0_{i,j,k}(t) \ge 0, \quad t \in [-\tau, 0), \\ &V_{i,j,k}(0), \quad F_{i,j,k}(0) > 0. \end{aligned} \tag{3}$$

Для гексагонального масиву використовується дискретна дифузія для просторового оператора:

$$\hat{S}\{V_{i,j,k}\} = \begin{cases} D\Delta^{-2}\left[V_{i+1,j,k-1} + V_{i+1,j-1,k} + V_{i,j-1,k+1} + V_{i-1,j,k+1} + V_{i-1,j+1,k} + V_{i,j+1,k-1} - 6nV_{i,j,k}\right] \\ i, j, k \in \overline{-N+1, N-1}, \quad i+j+k=0. \end{cases} \tag{4}$$

Кожна колонія піддається впливу антигенів, вироблених у шести сусідніх колоніях, розділених рівними відстанями Δ.

Використовуємо граничну умову $V_{i,j,k} = 0$ для пікселів (i, j, k) таких, що $i \in \{-N, N\} \vee j \in \{-N, N\} \vee k \in \{-N, N\}$ та $i + j + k = 0$.

Визначимо фазовий простір C системи (2)-(4), як Банаховий простір неперервних функцій $\phi : [-\tau, 0] \to R^{2+6N(N+1)}$ з нормою $|\phi|^\tau = \sup_{t\in[-\tau,0]} |\phi(t)|$.

Нехай

$$C_+ = \{\phi = \{(V_{i,j,k}, F_{i,j,k})\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N,} \\ i+j+k=0}} \in C : V_{i,j,k}, F_{i,j,k}(i, j, k = \overline{-N, N}, i + j + k = 0)$$

є невід'ємними і обмеженими на $[-\tau, 0], V_{i,j,k}(0) > 0, F_{i,j,k}(0) > 0\}$.

Виходячи з біологічного обґрунтування системи (2)-(4), бачимо, що початкові умови розв'язків задовольняють $\{(V^0_{i,j,k}, F^0_{i,j,k})\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N,} \\ i+j+k=0}} \in C_+$.

Можна показати, що функціонал у правій частині системи (2) є неперервним і задовольняє локальну умову Ліпшиця

щодо $\{(V_{i,j,k}(t),F_{i,j,k}(t))\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N},\\ i+j+k=0}}$ у просторі C. Таким чином, виходячи з теорії функціонально-диференціальних рівнянь з кінцевим запізненням [18], для будь-якого $\phi=\{(V^0_{i,j,k},F^0_{i,j,k})\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N},\\ i+j+k=0}}\in C_+$ система (2) має єдиний розв'язок $\{(V_{i,j,k}(t),F_{i,j,k}(t))\}_{\substack{i,j,k=\overline{-N,N},\\ i+j+k=0}}$, який задовольняє початкову умову (3). Можна показати, що коли $\phi\in C_+$, то розв'язок є позитивним, тобто $V_{i,j,k}(t,\phi)>0, F_{i,j,k}(t,\phi)>0,$ $i,j,k=\overline{-N,N}, i+j+k=0$ на інтервалі існування.

Для дискретизації, дослідження стійкості та стабільності, використовується підхід, який розроблений у [19] для систем типу «хижак-жертва» у даному випадку антиген-антитіло. У роботі даний підхід розширений у випадку решітчастої моделі з дифузією.

У даній роботі використовуються наступні позначення:

- символ $i=\overline{m,n}$ для деякого цілого i, m, n, $m<n$ означає $i=m,m+1,...,n$;
- $[\bullet]$ означає найбільше ціле число функцій;
- $a^u=\sup_{n\in Z^+}a(n)$ та $a^l=\inf_{n\in Z^+}a(n)$ для будь-якої обмеженої послідовності $\{a(n)\}$;
- Z^+ і R^2 – безліч невід'ємних цілих чисел.

Модель імуносенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці

Система (2) без дифузії апроксимується наступним диференціальним рівнянням з кусково-постійними аргументами.

$$\begin{aligned}\frac{dV_{i,j,k}}{dt}&=\left(\beta-\gamma F_{i,j,k}([t/h]h-[\tau/h]h)-\delta_\upsilon V_{i,j,k}([t/h]h-[\tau/h])\right)V_{i,j,k}(t),\\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt}&=\left(-\mu_f+\eta\gamma V_{i,j,k}([t/h]h-[\tau/h]h)-\delta_f F_{i,j,k}([t/h]h)\right)F_{i,j,k}(t)\end{aligned}\tag{5}$$

для $t\in[nh,(n+1)h], n\in Z^+$.

Позначимо, що $[t/h]=n$, $[\tau/h]=r\in Z^+$. Проінтегруємо останню систему (5) по $[nh,t)$, де $t<(n+1)h,$ тоді отримаємо:

$$\begin{aligned}\frac{dV_{i,j,k}}{dt}&=\left(\beta-\gamma F_{i,j,k}(nh-rh)-\delta_\upsilon V_{i,j,k}(nh-rh)\right)V_{i,j,k}(t),\\ \frac{dF_{i,j,k}(t)}{dt}&=\left(-\mu_f+\eta\gamma V_{i,j,k}(nh-rh)-\delta_f F_{i,j,k}(nh)\right)F_{i,j,k}(t)\end{aligned}\tag{6}$$

Позначивши в системі (6) $V_{i,j,k}(n)=V_{i,j,k}(nh)$, $F_{i,j,k}(n)=F_{i,j,k}(nh)$, отримаємо:

$$\begin{aligned}V_{i,j,k}(t)&=V_{i,j,k}(n)\exp\{\beta-\gamma F_{i,j,k}(n-r)-\delta_\upsilon V_{i,j,k}(n-r)\},\\ F_{i,j,k}(t)&=F_{i,j,k}(n)\exp\{-\mu_f+\eta\gamma V_{i,j,k}(n-r)-\delta_f F_{i,j,k}(n)\}\end{aligned}\tag{7}$$

Враховуючи $t\to(n+1)h$ можна спростити систему (7), додавши дифузію до першого рівняння, отримується дискретна аналогова неперервна в часі система (2) у вигляді:

$$\begin{aligned} V_{i,j,k}(n+1) &= V_{i,j,k}(n)\exp\{\beta - \gamma F_{i,j,k}(n-r) - \delta_{\upsilon} V_{i,j,k}(n-r)\} + \hat{S}\{x_{i,j,k}(n)\}, \\ F_{i,j,k}(n+1) &= F_{i,j,k}(n)\exp\{-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j,k}(n-r) - \delta_f F_{i,j,k}(n)\}. \end{aligned} \quad (8)$$

Поведінка моделі імунопікселя з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці (8) може бути іншою, порівняно із системою решітчастих диференціальних рівнянь (2). Проблеми еквівалентності різницевих і диференціальних рівнянь розглянуті в роботі [20]. Еквівалентність траєкторій різницевих і диференціальних рівнянь, які отримуються з допомогою прямого та зворотного перетворення Ейлера або центральних різницевих схем, може бути лише для невеликих часових відліків. Використовуючи нестандартну схему, запропоновану Міккенсом [21], встановлено динамічну узгодженість між дискретним часом і неперервним часом моделі в [20], [22].

Результати чисельного моделювання

Розглядаємо модель (8) при $N=4$, $\beta = 2\min^{-1}$, $\gamma = 2\frac{mL}{\min\cdot\mu g}$, $\mu_f = 1\min^{-1}$, $\eta = \frac{0.8}{\gamma}$, $\delta_{\upsilon} = 0.5\frac{mL}{\min\cdot\mu g}$, $\delta_f = 0.5\frac{mL}{\min\cdot\mu g}$, $n = 0.9$, $D = 0.2\frac{nm^2}{\min}$, $\cdot\Delta = 0.3\,nm$.

Результат чисельного моделювання реалізований на рисунку 2, де зображені динамічні зміни в пікселях моделі імуносенсора з використанням різницевих рівнянь на гексагональній решітці у випадку $N=4$ для популяції антигенів при значенні запізнення в часі $r=20$.

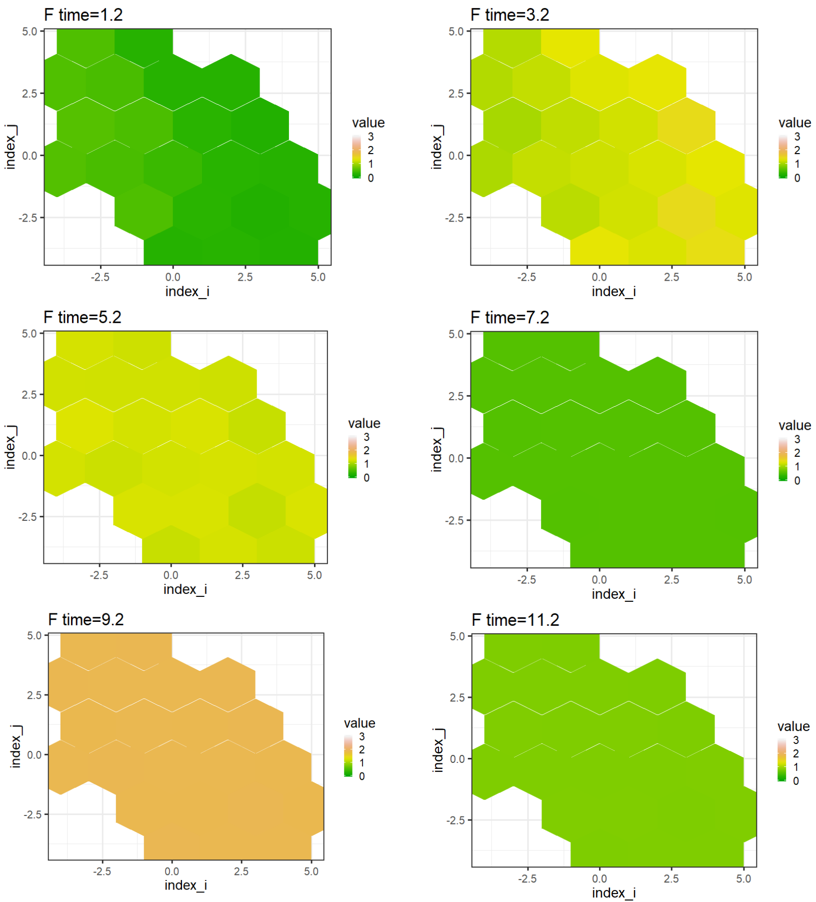


Рис. 2. Динамічні зміни в пікселях гексагональної решітки у випадку $N=4$ для популяції антигенів при $r=20$

Аналізуючи динамічні зміни в пікселях імуносенсора з використанням різницевих рівнянь, слід зазначити, що при $r < 16$ в імунопікселях зберігається стійкий ендемічний стан, а при $r \geq 16$ спостерігаються періодичні зміни та перехід до нестійкого ендемічного стану.

Висновки та перспективи подальших досліджень

У роботі запропонована модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі різницевих диференціальних рівнянь на гексагональній решітці із запізненням. Побудова моделі ґрунтувалася на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат різницевих решітчастих диференціальних рівнянь.

Результати чисельного моделювання показали, що якісна поведінка системи суттєво залежить від часу імунної відповіді r.

У подальших дослідженнях необхідно провести дослідження стійкості в моделі імуносенсора на основі різницевих диференціальних рівнянь на гексагональній решітці із запізненням.

Література

1. Mosinska, L., Fabisiak, K., Paprocki, K., Kowalska, M., Popielarski, P., Szybowicz, M., Stasiak, A. (2013) Diamond as a transducer material for the production of biosensors. *Przemysl Chemiczny*, vol. 92, no. 6, pp. 919–923.
2. Adley, C. (2014) Past, present and future of sensors in food production. *Foods*, vol. 3, no. 3, pp. 491–510. doi: 10. 3390 / foods3030491. [Online]. Available: https ://doi.org/10.3390/foods3030491.
3. Kłos-Witkowska, A. (2015) Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications. *Polish Journal of Environmental Studies*, vol. 24, pp. 19–25. doi: 10.15244/pjoes/28352. [Online]. Available: https://doi.org/10.15244/pjoes/28352.
4. Burnworth, M., Rowan, S., Weder, C. (2007) Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents. *Chemistry - A European Journal*, vol. 13, no. 28, pp. 7828–7836. doi: 10.1002/chem.200700720. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/chem.200700720.
5. Mehrotra, P. (2016) Biosensors and their applications – a review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, vol. 6, no. 2, pp. 153–159. doi: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.
6. Martsenyuk, V.P., Klos-Witkowska, A., Sverstiuk, A.S. (2018) Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks. *Medical informatics and engineering*. № 1(41). – p. 13-19. DOI: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887.
7. Martsenyuk, V.P., Klos-Witkowska, A., Sverstiuk, A.S., Bihunyak, T.V. (2018) On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors. *Medical informatics and engineering.* № 2 (42). – p. 28-36. DOI: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289.
8. Moina, C., Ybarra, G. (2012) Fundamentals and applications of immunosensors. *Advances in immunoassay technology*, pp. 65–80.
9. Kłos-Witkowska, A. (2016) The phenomenon of fluorescence in immunosensors. *Acta Biochimica Polonica*, vol. 63, no. 2, pp. 215–221, 2016. doi: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
10. Marzeniuk, V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism. *Nonlinear Analysis*: Real World Applications, vol. 2, no. 4, pp. 483–496, 2001, cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9.
11. Prindle, A., Samayoa, P., Razinkov, I., Danino, T., Tsimring, L.S., Hasty, J. (2011) A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels’. *Nature*, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44. doi: 10 .1038/ nature10722. [Online]. Available: https : // doi . org/ 10 .1038/nature10722.
12. Gibson, T.D. (1999) Biosensors: The stabilité problem. *Analusis*, vol. 27, no. 7, pp. 630–638.
13. Kuang, Y. (1993) Delay differential equations with applications in population dynamics. New York: Academic Press.
14. Niu, H. (2015) Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay. *Turkish Journal of Mathematics*, vol. 39, no. 2, pp. 235–250.
15. Hoffman, A., Hupkes, H., Vleck, E.V. (2017) Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles.
16. Марценюк, В.П., Сверстюк, А.С. (2018) Модель імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. *Штучний інтелект*, № 1. С. 42-47.
17. [Online]. Available: https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/.
18. McCluskey, C.C. (2010) Complete global stability for an SIR epidemic model with delay - distributed or discrete. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 11, no. 1, pp. 55–59. doi: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014. [Online]. Available: https: //doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014.
19. Liu, L., Liu, Z. (2011) Asymptotic behaviors of a delayed nonautonomous predator-prey system

governed by difference equations. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, vol. 2011, pp. 1–15. doi: 10 . 1155 / 2011 / 271928. [Online]. Available: https://doi.org/10.1155/2011/271928.

20. Letellier, C., Elaydi, S., Aguirre, L.A., Alaoui, A. (2004) Difference equations versus differential equations, a possible equivalence for the r¨ossler system? *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 195, no. 1-2, pp. 29–49. doi: 10.1016/j.physd.2004.02.007. [Online]. Available: https://doi. org/10.1016/j.physd.2004.02.007.
21. Mickens, R.E. (1994) Nonstandard finite difference models of differential equations. world scientific.
22. Jang, S., Elaydi, S. (2003) Difference equations from discretization of a continuous epidemic model with immigration of infectives.

References

1. Mosinska, L., Fabisiak, K., Paprocki, K., Kowalska, M., Popielarski, P., Szybowicz, M., Stasiak, A. (2013) Diamond as a transducer material for the production of biosensors. *Przemysl Chemiczny*, vol. 92, no. 6, pp. 919–923.
2. Adley, C. (2014) Past, present and future of sensors in food production. *Foods*, vol. 3, no. 3, pp. 491–510. doi: 10. 3390 / foods3030491. [Online]. Available: https ://doi.org/10.3390/foods3030491.
3. Kłos-Witkowska, A. (2015) Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications. *Polish Journal of Environmental Studies*, vol. 24, pp. 19–25. doi: 10.15244/pjoes/28352. [Online]. Available: https://doi.org/10.15244/pjoes/28352.
4. Burnworth, M., Rowan, S., Weder, C. (2007) Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents. *Chemistry - A European Journal*, vol. 13, no. 28, pp. 7828–7836. doi: 10.1002/chem.200700720. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/chem.200700720.
5. Mehrotra, P. (2016) Biosensors and their applications – a review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, vol. 6, no. 2, pp. 153–159. doi: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.
6. Martsenyuk, V.P., Klos-Witkowska, A., Sverstiuk, A.S. (2018) Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks. *Medical informatics and engineering*. № 1(41). – p. 13-19. DOI: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887.
7. Martsenyuk, V.P., Klos-Witkowska, A., Sverstiuk, A.S., Bihunyak, T.V. (2018) On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors. *Medical informatics and engineering.* № 2 (42). – p.28-36. DOI: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289.
8. Moina, C., Ybarra, G. (2012) Fundamentals and applications of immunosensors. *Advances in immunoassay technology*, pp. 65–80.
9. Kłos-Witkowska, A. (2016) The phenomenon of fluorescence in immunosensors. *Acta Biochimica Polonica*, vol. 63, no. 2, pp. 215–221, 2016. doi: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
10. Marzeniuk, V. Taking into account delay in the problem of immune protection of organism. *Nonlinear Analysis*: Real World Applications, vol. 2, no. 4, pp. 483–496, 2001, cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9.
11. Prindle, A., Samayoa, P., Razinkov, I., Danino, T., Tsimring, L.S., Hasty, J. (2011) A sensing array of radically coupled genetic ‘biopixels’. *Nature*, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44. doi: 10 .1038/ nature10722. [Online]. Available: https : // doi . org/ 10 .1038/nature10722.
12. Gibson, T.D. (1999) Biosensors: The stabilité problem. *Analusis*, vol. 27, no. 7, pp. 630–638.
13. Kuang, Y. (1993) Delay differential equations with applications in population dynamics. New York: Academic Press.
14. Niu, H. (2015) Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay. *Turkish Journal of Mathematics*, vol. 39, no. 2, pp. 235–250.
15. Hoffman, A., Hupkes, H., Vleck E.V. (2017) Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles.
16. Martsenyuk, V.P., Sverstiuk, A.S. (2018) Model imunosensora na osnovi reshitchastykh dyferentsialnykh rivnian iz zapiznenniam. *Shtuchnyi intelekt*, № 1. S. 42-47.
17. [Online]. Available: https://www.redblobgames.com/grids/hexagons/.
18. McCluskey, C.C. (2010) Complete global stability for an SIR epidemic model with delay – distributed or discrete. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 11, no. 1, pp. 55–59. doi: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014. [Online]. Available: https: //doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014.
19. Liu, L., Liu, Z. (2011) Asymptotic behaviors of a delayed nonautonomous predator-prey system governed by difference equations. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, vol. 2011, pp. 1–15. doi: 10 . 1155 / 2011 / 271928. [Online]. Available: https://doi.org/10.1155/2011/271928.
20. Letellier, C., Elaydi, S., Aguirre, L.A., Alaoui, A. (2004) Difference equations versus differential equations, a possible equivalence for the r¨ossler system? *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 195, no. 1-2, pp. 29–49. doi: 10.1016/j.physd.2004.02.007. [Online]. Available: https://doi. org/10.1016/j.physd.2004.02.007.
21. Mickens, R.E. (1994) Nonstandard finite difference models of differential equations. world scientific.
22. Jang, S., Elaydi, S. (2003) Difference equations from discretization of a continuous epidemic model with immigration of infectives.

RESUME

A.S. Sverstiuk

Model of the immunosensor on the basis of difference equations on a hexagonal lattice

In the work the model of immunosensor is proposed, which is based on the system of difference equations on a hexagonal lattice. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens.

Namely, they are the following:

- we have some constant birthrate for antigen population; antigens are neutralized by antibodies with some probability rate;
- antigens are neutralized by antibodies with some probability rate;
- we have some diffusion of antibodies from six neighboring pixels with diffusion rate;
- we have some constant dirthrate of antibodies;
- as a result of immune response, we have increase of density of antibodies with some probability rate; antibody population tends to some carrying capacity with some rate;
- immune response appears with some constant time delay.

The most important thing is to take into account spatially discrete character of the model. On the other hand, we use the predator-prey model for the description of immune response in each pixel. The time delay of immune response is described by the apparatus of delay difference equations. For the description of discrete spaces in the space of the colonies, localized in the corresponding pixels, the apparatus of difference equations on a hexagonal lattice is used. Difference equations arise in many applied subjects, such as chemical reaction, image processing, material science, and biology. In the models of difference equations, the spatial structure has a discrete character, and difference dynamics have recently been extensively used to model biological problems since the environment in which the species population lives may be discrete but not continuous. Such approach is appropriate for our problem.

The results of numerical modeling of dynamic changes in the pixels of a model of an immunosensor with the use of difference equations on a hexagonal lattice of a population of antigens are given in the paper.

When analyzing the dynamic changes in the pixels of the immunosensor with the use of difference equations, it was concluded that with a delay of less than 16 in immunopips, a stable endemic state is maintained, and in other cases, periodic changes and a transition to an unstable endemic state are observed.

Надійшла до редакції 19.10.2018

